

진행성 간세포암종에서 동시 항암화학방사선 치료 후 발생한 급성 간기능 악화 2예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 방사선종양학과¹

김명환, 안상훈, 백용한, 이관식, 전재윤, 문영명, 성진실¹ 한광협

Abstract

Two Cases of Acute Hepatic Decompensation after Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma

Myoung Hwan Kim, M.D., Sang Hoon Ahn, M.D., Yong Han Paik, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Young Myoung Moon, M.D., Jinsil Seong, M.D.¹, Kwang Hyub Han, M.D.

Departments of Internal Medicine and Radiation Oncology¹,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis has a poor prognosis. Concurrent chemoradiation (CCRT) therapy achieved favorable results in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis and can be considered as a treatment option for the management of advanced hepatocellular carcinoma.² But, exacerbation of liver function during concurrent chemoradiotherapy is a critical complication in patients with hepatitis B virus (HBV) related HCC. Reactivation of HBV replication is a well-known complication in cancer patients receiving chemotherapy. We report two cases with acute exacerbation of liver function. The one resulted in hepatic decompensation after CCRT probably due to HCC progression and/or chemoradiotherapy and the other is due to reactivation of HBV replication after CCRT, who recovered after lamivudine and corticosteroid therapy.

Key Words: Concurrent chemoradiotherapy · Hepatitis B virus · Lamivudine · Hepatocellular carcinoma

서 론

간문맥 혈전이 동반된 진행성 간세포암종(이하 간암) 환자의 예후는 극히 불량하여 대부분이 6개월 이내에 사망하며 효과적인 치료방법도 거의 없는 실정으로 현재는 간 동맥내 항암제 주입요법이 사용되고 있다. 한편, 최근 삼차원 방사선 조사요법(three-dimensional treatment)과 같이 기존 장기에 대한 방사선 피폭을 최소화하면서 종양부위에 대한 선택적 치료를 할 경우, 종양을 감소시키고 생존을 증가시킨다는 보고가 있어(1), 절제가 불가능한 간세포암에서 치료효과를 얻을 수 있게 되었으며 동시 항암 화학 방사선요법(concurrent chemoradiation therapy)을 사용하여 유의한 결과를 나타내고 있다(2). 한편, 항암 화

학요법은 치료 후 면역 저하로 인하여 감염 등 여러 부작용이 발생하며 특히 항암화학요법 후 B형 간염 바이러스의 재발이 간기능 악화의 원인이 될 수 있으며(3), 경동맥 색전술 후 B형 간염 바이러스의 재발에 의한 간기능 악화가 일어나기도 한다고 알려져 있다(4).

이에 저자들은 동시 항암화학방사선 치료 후 간기능 악화되는 경우 중에서 B형 간염 바이러스 재발에 의한 간기능 악화로 lamivudine치료 후 호전되었던 증례를 보고하고자 한다.

증례 1

I) 임상소견

◇ 책임저자 : 한광협. 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)
Tel: 82-2-2228-1949, Fax: 82-2-393-6884, E-mail: gihankhys@yumc.yonsei.ac.kr

50세 남자가 우측 상복부 동통을 주소로 외부 병원에서 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영 상 간 종괴 발견되어 본원으로 전원되었다. 내원 당시 이학적 검사상 특이 소견은 없었고, 내원 20년 전 B형 간염 바이러스 보유자로 진단받았으며, 내원 1년 전 당뇨 진단 후 경구용 혈당 강하제를 복용 중이었다. 가족력 상 어머니와 누나가 B형 간염과 간암으로 진단 받았으며, 25갑년의 흡연력과 25년간 매일 소주 1병의 음주력이 있었다. 내원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 $12,020/\text{mm}^3$, 혈색소 14.3 g/dL , 혈소판 $233,000/\text{mm}^3$ 였다. 일반 화학 검사에서 총 빌리루빈 2.5 mg/dL , AST 408 IU/L , ALT 256 IU/L , Alkaline phosphatase 135 IU/L , 총단백 6.7 g/dL , 알부민 2.5 g/dL , BUN 15.5 mg/dL , creatinine 1.1 mg/dL , 총콜레스테롤 153 mg/dL 였다. HBsAg 양성, anti-HBs 음성, HBeAg 음성, anti-HBe 양성, HBV DNA 3.0 pg/mL 였으며 AFP 797.99 IU/mL , PIVKA II $>2000 \text{ mAU/mL}$, ICG R15 4.9% , Child-Pugh score 7점이었다.

II) 영상 소견

내원 시 시행한 복부 CT 소견은 간 우측 후엽을 차지하는 저 음영의 종괴가 관찰되며 간 우측 전엽에도 다발성의 간내 전이성 병변이 관찰되었다 우측 간문맥에 종양 혈전이 관찰되었다(Fig. 1). 혈관 조영술에서 상장간동맥 조영

상 우측 문맥이 완전 폐쇄되어 있었고 복강동맥 조영상 좌측 간동맥의 일부에서 종괴에 혈관공급을 하는 양상이었고 간동맥 조영상 간 우엽 전체에 걸쳐서 침윤성 종양의 조영증강이 보이며 종양 내부에 다발성의 동정맥 단락이 관찰되었다.

III) 진단 및 치료경과

간암의 병기는 T4N0M0 (간암연구회 간암 규약집, modified UICC)로 stage IVa였다. 동시 항암 화학방사선요법은 6 MeV 의 에너지로 180 cGy 씩 4주간 총 3600 cGy 를 조사하였고 방사선 치료개시 5일과 치료종료 5일간 매일 5-FU 500 mg 을 chemoport를 통해 투여하였다. 환자는 동시 항암화학방사선 요법이 끝나고 4주 후 치료효과를 판정하기 위하여 입원하였고 입원 시 시행한 간 효소 수치가 증가하여 B형 간염 바이러스 활성화에 의한 간기능 악화를 의심하였으나 HBV-DNA는 정상이었다. 환자의 간 효소수치는 점차적으로 감소하면서 혈청 빌리루빈치가 증가하는 양상을 보였고 입원 시 시행한 복부 CT 상 간 우측 후엽의 침윤성의 종양이 이전 CT보다 커졌으며 간문맥 종양 색전의 범위가 증가하였고 간 좌엽에도 전이가 관찰되었으며 늑막삼출과 복수가 관찰되었다(Fig. 2). 간암의 진행으로 인한 간기능 악화로 보존적 치료를 받던 중 입원 19일째 간 부전으로 인한 간성혼수로 사망하였다.

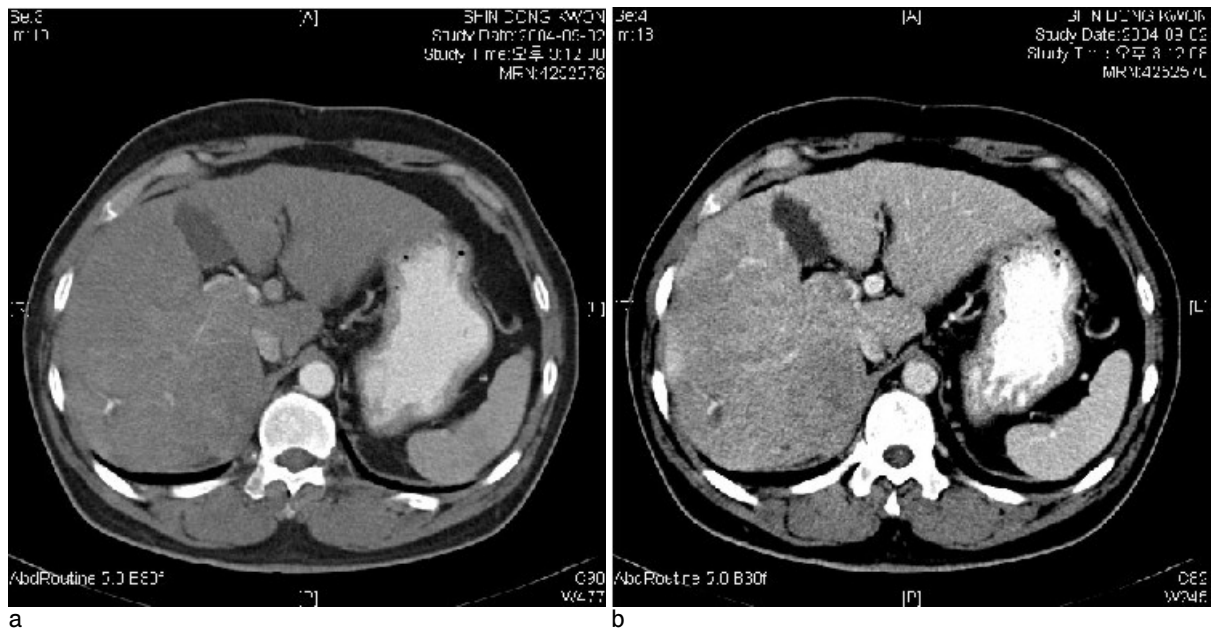


Fig. 1. Arterial phase (a) and portal phase (b) of abdominal CT scan show low density mass lesion involving right posterior aspect with right portal vein thrombosis.

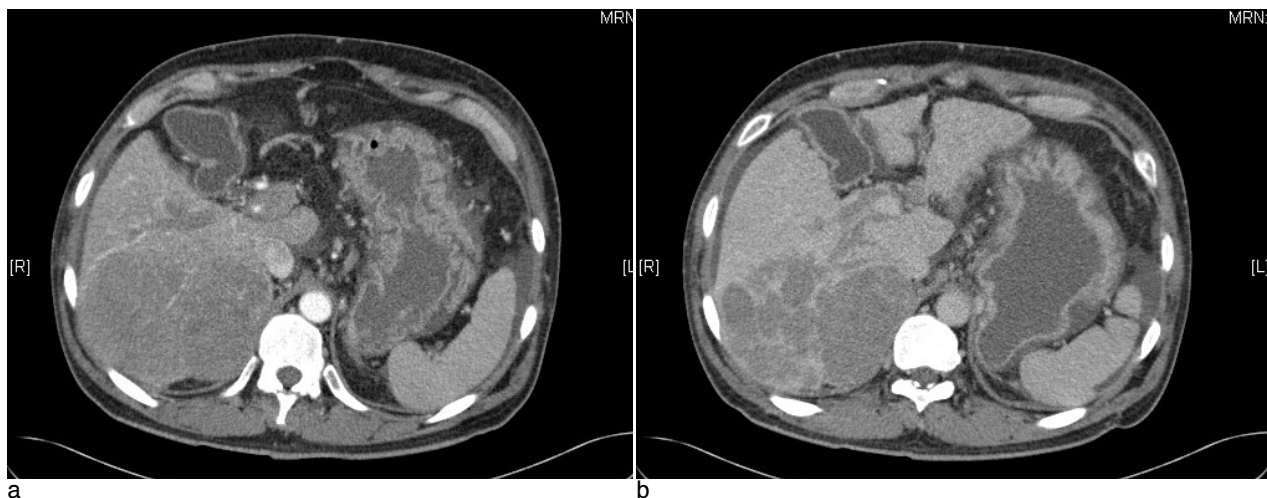


Fig. 2. 1 month after CCRT, arterial phase (a) and portal phase (b) Abdominal CT demonstrate that large infiltrative tumor involving right posterior aspect is larger than previous CT with widespread portal vein thrombosis.

증례 2

I) 임상소견

51세 남자가 만성 피로와 체중감소를 주소로 외부 병원에서 시행한 복부 CT상 간 종괴 발견되어 본원으로 전원되었다. 내원 당시 이학적 검사상 특이 소견은 없었고, 내원 20년 전 B형 간염 바이러스 보유자로 진단받았으며, 가족력상 특이 사항은 없었고, 30갑년의 흡연력과 30년간 매일 소주 반 병의 음주력이 있었다. 내원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 $10,700/\text{mm}^3$, 혈색소 13.0 g/dL , 혈소판 $345,000/\text{mm}^3$ 였다. 일반 화학 검사에서 총 빌리루빈 0.6 mg/dL , AST 57 IU/L , ALT 71 IU/L , Alkaline phosphatase 154 IU/L , 총단백 7.4 g/dL , 알부민 3.6 g/dL , BUN 10.4 mg/dL , creatinine 0.9 mg/dL , 총 콜레스테롤 147 mg/dL 였다. HBsAg 양성, anti-HBs 음성, HBeAg 음성, anti-HBe 양성, HBV DNA $<0.5 \text{ pg/mL}$ 였으며 αFP 28.49 IU/mL , PIVKA II 921 mAU/mL , ICG R15 9.3% , Child-Pugh score 5점이었다.

II) 영상 소견

내원 시 시행한 복부 CT 소견은 간 우하엽에 약 10 cm 크기의 경계가 명확하지 않은 종괴가 관찰되고 간동맥상에서 균일한 음영증강을 보였으며 주문맥에 중앙혈전이 관찰되었다(Fig. 3).

III) 진단 및 치료경과

간암의 병기는 T3N0M0 (간암연구회 간암 규약집, modified UICC)로 stage III였다.

동시 항암 화학방사선요법은 6 MeV 의 에너지로 220 cGy 씩 5주간 총 5060 cGy 를 조사하였고 방사선 치료개시 5일과 치료종료 5일간 매일 5-FU 500 mg 을 chemoport를 통해 투여하였다. 동시 항암화학방사선 요법이 끝나고 4주 후 치료효과를 판정하기 위해 시행한 복부 CT에서는 간 우엽의 다결절의 종괴는 그 크기가 감소하였고 간문맥 혈전도 감소하였으나(Fig. 4), 간 효소 수치가 상승하여 B형 간염 바이러스 활성화에 의한 간기능 악화를 의심하여 lamivudine 100 mg 을 투여하기 시작하였으며 HBV DNA는 4592.9 pg/mL 로 증가되었다. Lamivudine투여 1주일 경과 후까지 계속적으로 간 효소 수치가 증가하여 면역학적 기전에 의한 간세포 손상을 방지하기 위하여 40 mg 의 스테로이드 경구 투여를 시작하고 이후 점차적으로 간 효소 수치가 감소하였다. 환자의 상태가 호전되어 경구용 스테로이드 투여는 점진적으로 감량하였고 퇴원하여 경과 관찰 중이다.

고 찰

수술적 절제가 불가능한 간암에 전신 또는 경동맥 항암 화학요법과 반복적인 경동맥 색전술, 경피적 경화제 주입술 등 여러 가지 치료가 시행되고 있으나 효과적인 치료가 확립되지 않은 실정이다. 동시 항암화학방사선 요법을 시행하여 치료효과의 증대를 기대하고 있으나 이에 따르는

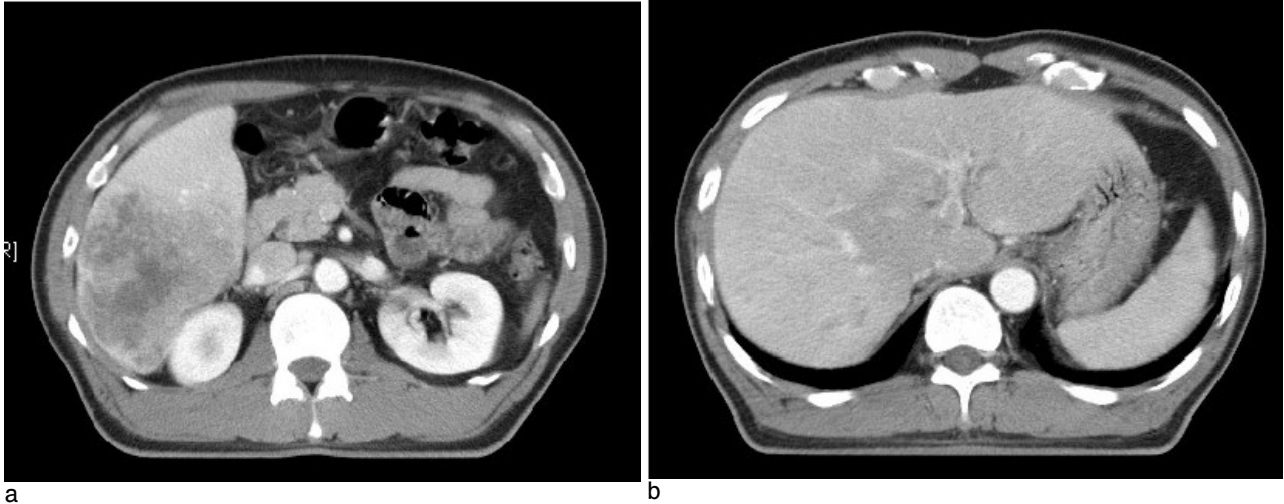


Fig. 3. Abdominal CT scan shows 10cm sized ill-margined mass with heterogenous enhancement involving right inferior portion (a) and tumor thrombosis in main portal vein (b).

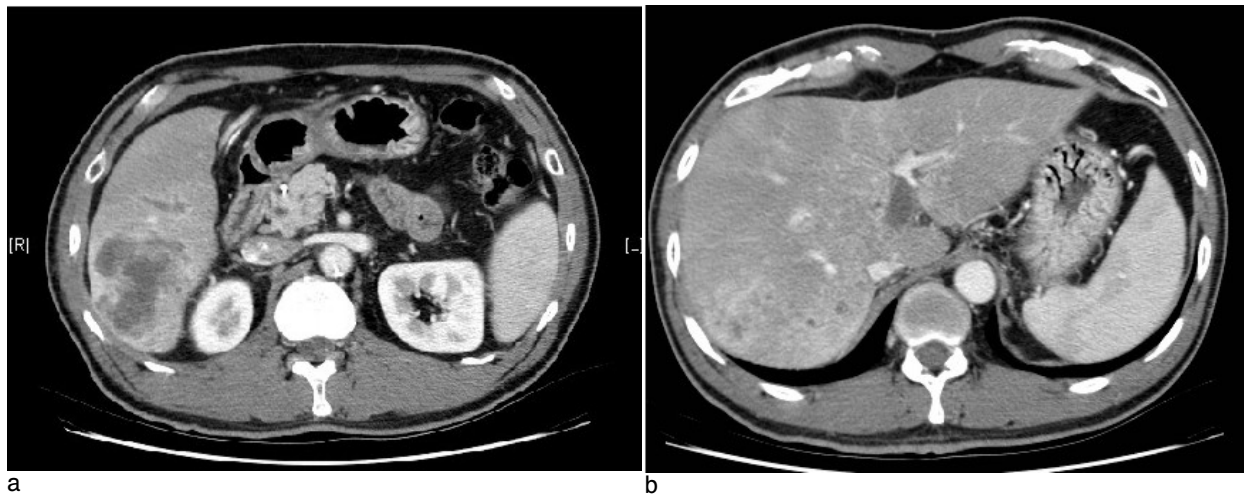


Fig. 4. 1 month after CCRT, abdominal CT scan indicates that multinodular HCC in right lobe shows marked decrease in size (a) and portal vein tumor thrombosis is decreased (b).

부작용도 증가할 수 있어 주의를 요한다. 방사선 치료는 종양을 감소시키고 생존을 증가시키며 방사선량이 주요한 예후와 관련된 인자라고 알려져 있으나 방사선 유발 간 손상 (radiation induced liver disease)을 일으키기도 한다.

한편 여러 암에서 항암화학요법 후 B형 간염의 활성화로 인한 간기능 저하 또는 간부전의 경험이 증가하고 있으며 간암 환자에서도 전신적 항암화학요법과 경동맥 색전술 후 B형 간염 재활성화로 인한 간기능 악화 및 간부전을 보고하고 있다(2,3). 대한 간학회에서는 B형 간염 바이러스 보유자에서 면역억제제 또는 항암화학요법 시행 시 면역억제제나 항암화학 요법 투여 전 HBsAg을 확인하고

HBsAg 양성인 경우 항암화학 요법 혹은 면역억제제 투여 시작 시 항바이러스제인 라미부딘 투여를 시행할 것을 권고하고 있다. 증례 1에서는 동시 항암화학 방사선 요법 후 급격한 간기능 악화를 보여 원인으로 먼저 B형 간염의 재활성화로 인한 간기능 악화의 가능성을 생각하여 간효소 수치의 상승이 관찰된 시점부터 라미부딘을 투여하였으나 임상적 호전 없이 간 부전에 이르러 사망하였던 환자로 간암의 진행과 항암화학 방사선 요법으로 인한 간기능 악화를 그 원인으로 생각하였다. 증례 2에서는 동시 항암화학 방사선 요법 후 급격한 간기능 악화를 보였으며 급성 악화를 보이는 시점에서부터 라미부딘을 투여하기 시작하였고 이후에도 지속적인 간 효소 수치 상승이 있어 면역 매개 간

세포 독성을 줄여주기 위하여 경구용 스테로이드 제제를 사용하였고 이후 간기능이 호전되었고 B형 간염 바이러스의 증식이 감소하였다. 따라서 동시 항암화학 방사선 요법 후 B형 간염 바이러스의 재활성화를 인한 간기능의 악화의 원인으로 진단하였다.

B형 간염 재활성화의 위험을 예측하는 확립된 인자는 없는 실정이지만 치료 전 ALT 수치와 HBV-DNA 양 등이 보고되고 있다. 또한 HBeAg 양성인 간암 환자에서 항암화학요법을 시행하는 기간 동안 예방적인 라미부딘 투여가 HBV-DAN치를 감소시키고 추가적인 간 손상을 억제한다고 알려지고 있다(5). 전신 항암화학요법 또는 동시성 항암화학요법을 시행 받는 환자에서 HBsAg 및 HBeAg를 확인하고 간기능 검사 및 HBV-DNA의 정량적 검사를 시행하고 치료 후 B형 간염 재활성화의 위험을 예측하여 항바이러스제를 투여하는 것이 필요하다고 하겠다.

참고문헌

1. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:329-336
2. Kim JS, Han KW, Lee DY, et al. Concurrent chemo-radiation therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Korean J Hepatol* 2002;8:71-79
3. Yeo W, Lam KC, Zee B, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1661-1666
4. Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemolipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:427-435
5. Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934
6. Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S, et al. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2369-2375